



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: **ES 2 074 030**

⑫ Número de solicitud: 9400168

⑬ Int. Cl.⁶: A61K 9/06

A61K 9/107

A61K 47/20

A61K 47/10

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **31.01.94**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.95**

Fecha de concesión: **22.12.95**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.02.96**

⑱ Fecha de publicación del folleto de patente:
01.02.96

⑲ Titular/es: **Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.**
c/ Gallo, 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

⑳ Inventor/es: **Roig Carreras, Manuel y**
Montserrat Vidal, Carlos

㉑ Agente: **Espiell Volart, Eduardo María**

㉒ Título: **Composiciones portadoras, autocalentadoras y aplicables en terapéutica por vía tópica.**

㉓ Resumen:

Composiciones portadoras, autocalentadoras y aplicables en terapéutica por vía tópica. Composiciones portadoras líquidas o semisólidas (tales como pomadas, geles, cremas o pastas) que generan calor en el momento de su aplicación, mediante la mezcla íntima "in situ" de cantidades comparables de dos partes constituyentes, una acuosa (W), constituida mayoritariamente por agua, y otra orgánica (O), constituida mayoritariamente por dimetilsulfóxido, dietilenglicol o polietilenglicol. Como agentes espesantes o gelificantes contiene carbopol, polivinilpirrolidona o poliacrilato de glicerina. Para composiciones autocalentadoras antiinflamatorias se usa piroxicam. Para composiciones autocalentadoras descongestionantes de las vías respiratorias, se usan eucaliptol, mentol, timol o guacayol, o mezclas de ellos. Para la aplicación tópica de las composiciones se usa un sobre impermeable con dos compartimentos estancos, que se corta y permite la salida simultánea de las dos partes de la composición. Esas composiciones tienen utilidad en terapéutica para favorecer la absorción del principio activo, sin producir la irritación propia de las sustancias rubefacientes empleadas a veces con este fin.

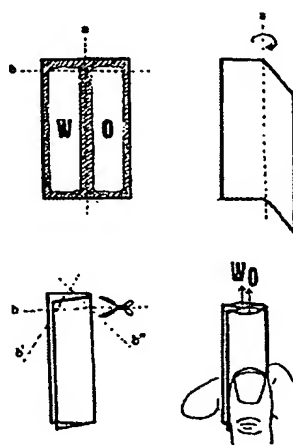


Fig. 1

BEST AVAILABLE COPY

ES 2 074 030 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el artº 37.3.8 LP.

DESCRIPCION

Composiciones portadoras, autocalentadoras y aplicables en terapéutica por vía tópica

La presente invención se refiere a composiciones portadoras, líquidas o semisólidas (como pomadas, geles, cremas o pastas), de principios activos farmacéuticos para aplicación por vía tópica, así como a un dispositivo para la aplicación de las mismas.

Estado de la técnica

En el campo de la cosmética por vía tópica han sido propuestas algunas composiciones que se autocalientan en el momento de su aplicación sobre el cuerpo (composiciones autocalentadoras). Básicamente se han propuesto dos mecanismos químicos para generación de calor mediante reacción exotérmica "in situ" entre productos químicos previamente separados.

En el primer caso se usa una reacción de oxidación-reducción entre dos componentes de la composición, típicamente entre agua oxigenada como oxidante y distintos reductores: tioles en la patente DE 2.013.994 relativa a sprays cosméticos, y ácidos alfa-oxo-carboxílicos en la patente DE 1.944.591, relativa a cremas de afeitar.

En el segundo caso, el calor se produce por reacción exotérmica entre un componente de la composición y el agua externa propia de la aplicación cosmética en cuestión. Así, p.ej., en la patente JP 57064606 (Chem. Abs. 97:28.441w), relativa a lociones para las manos y champús, el calor se obtiene por reacción entre el agua externa y alcoholes (etanol o isopropanol), siendo estos últimos los componentes mayoritarios (más del 90% del total de la composición) de las composiciones portadoras de las sustancias tensioactivas. En la patente EP 27.730, relativa a análogas composiciones cosméticas, dichos componentes mayoritarios (50-90%) son otros alcoholes. En todos estos casos la aplicación tópica de la composición requiere la utilización de agua externa, simultáneamente o por mojado previo.

Es bien conocido que la aplicación de calor aumenta la velocidad de absorción y difusión de muchos principios activos terapéuticos utilizados por vía tópica, aumentando así la eficacia de los mismos. Pero ninguna de las composiciones autocalentadoras antes mencionadas, propuestas en el campo de la cosmética, resulta de utilidad general en el campo de la terapéutica por vía tópica. En el primer caso porque la reacción de oxidación-reducción puede resultar intolerable para el paciente o químicamente incompatible con el principio activo terapéutico. En el segundo caso porque la utilización de agua externa no es generalmente aceptable en la aplicación de un fármaco, por varias posibles razones: incompatibilidad con el fármaco, falta de asepsia, dificultad de dosificación, pérdidas incontroladas del fármaco, etc.

Aumentar la efectividad de la aplicación tópica de principios activos farmacéuticos mediante el suministro local de calor constituye, pues, un problema general en terapéutica. Por otra parte, el contraste entre la temperatura del cuerpo humano y la temperatura de las composiciones habitualmente usadas en terapéutica por

vía tópica, provoca una desagradable sensación de frío en la aplicación de las mismas, lo que resulta especialmente problemático con los niños.

Explicación de la invención

La presente invención proporciona composiciones portadoras líquidas o semisólidas (tales como pomadas, geles, cremas o pastas) para la administración tópica de principios activos terapéuticos en humanos o animales, caracterizadas porque generan calor en el momento de su aplicación, mediante la mezcla íntima "in situ" de cantidades comparables de dos partes constituyentes, una acuosa (W) y otra orgánica (O), líquidas o semisólidas, previamente separadas; estando dicha parte acuosa constituida mayoritariamente por agua, por ejemplo en forma de gel acuoso; estando dicha parte orgánica constituida mayoritariamente por productos orgánicos, que, siendo líquidos o semisólidos de por sí o estando en forma espesada o de gel, y siendo farmacéuticamente aceptables para uso tópico, sean total o substancialmente miscibles con agua y den una reacción de mezclado exotérmica; estando los principios activos farmacéuticos suspendidos o disueltos en una de las dos partes o en ambas; y pudiendo contener las mencionadas partes otros componentes minoritarios no-terapéuticos, tales como espesantes, estabilizantes, antioxidantes, perfumes, etc.

Los productos orgánicos más adecuados para constituir mayoritariamente la parte orgánica (O) son dimetilsulfóxido, dietilenglicol o polietilenglicol. Como agentes espesantes o gelificantes son especialmente adecuados el carbopol (hasta en un 5% en una o ambas partes), la polivinilpirrolidona (hasta en un 5%) el poliácido de glicerina (hasta en un 30%) y la hidroxietilcelulosa (hasta en un 10%).

Es conveniente que la parte acuosa contenga la cantidad suficiente de una base, soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, para conseguir un pH substancialmente neutro.

Entre los principios activos farmacéuticos adecuados para ser administrados mediante las composiciones autocalentadoras objeto de la presente invención se encuentra: un agente antiinflamatorio no-esteroideo, como piroxicam, cinoxicam, tenoxicam o diclofenac; un anestésico local, como alcohol bencílico, lidocaína o benzocaína; un antibiótico, como ciprofloxacino o amoxicilina; un expectorante o antiséptico, como eucaliptol, timol, guayacol, mentol o alcanfor; un agente anticelulítico, como xantinas o extracto de centella; un agente antihistamínico, como prometazina.

Para composiciones autocalentadoras antiinflamatorias es especialmente preferido el principio activo piroxicam. Para composiciones autocalentadoras descongestionantes de las vías respiratorias, son principios activos preferidos los siguientes: eucaliptol, mentol, timol o guayacol, o mezcla de ellos.

Para la aplicación tópica de las composiciones líquidas o semisólidas, autocalentadoras y portadoras de principios activos terapéuticos, objeto de esta invención, pueden usarse cualquier tipo de dispositivos bicompartimentales conocidos, tales como sobres, sprays o jeringas bicompartimenta-

les. No obstante, por su facilidad de fabricación y utilización, es recomendable usar un dispositivo del tipo ejemplificado en la Figura 1, el cual también es objeto de la presente invención y comprende un sobre impermeable en su interior, rellenable y cerrable, de tipo similar a los usados para dosificación individual de formulaciones líquidas o semisólidas en cosmética, pero con dos compartimentos estancos, uno para albergar la parte acuosa (W) y otro para albergar la parte orgánica (O), los cuales están separados por una zona pegada, la cual permite que, antes de la aplicación, el sobre se doble por una línea (a) que lo atraviesa; permitiéndose entonces la apertura del sobre mediante un corte (con tijeras, con las manos mediante muescas o un precorte) a lo largo de una línea de corte, p.ej. (b), (b') o (b''), intersectante con la línea de doblado (a), obteniéndose con dicho corte dos aberturas juntas que permiten la salida simultánea de las dos partes de la composición autocalentadora, (W) y (O). Es conveniente que las dosificaciones conlleven cantidades comparables de las dos partes. Una ventaja de este dispositivo es que su fabricación y llenado se adapta fácilmente a la maquinaria actual envasadora de geles cosméticos en sobres impermeabilizados.

Las ventajas de la utilización de las composiciones autocalentadoras objeto de la presente invención se derivan de la generación de calor, mediante la cual se alcanzan temperaturas de hasta 45°C aproximadamente. Entre otras ventajas, pueden mencionarse las siguientes:

- Favorecer la absorción del principio activo, debida a una vasodilatación local producida por el calor.
- No producir la irritación propias de las sustancias rubefacientes empleadas a veces con este fin.
- Proporcionar una sensación térmica agradable, evitando el contraste térmico con la temperatura de la piel, especialmente importante con los niños.

En los ejemplos adjuntos se muestran dos tipos particulares de composiciones que resultan especialmente adecuadas.

Ejemplos

Ejemplo 1.

Composición autocalentadora antiinflamatoria

Parte acuosa (W).- En 100 ml de agua destilada se disuelven 1.0 g de alcohol bencílico y 0.14 g de diisopropanolamina. Se añade 0.20 g de carbopol y se agita hasta formar un gel transparente.

Parte orgánica (O).- En 100 ml de dimetilsulfóxido se disuelven 1.0 g de piroxicam y 1.8 g de carbopol, agitando hasta formar un gel transparente.

Test de autocalentamiento.- Con una temperatura ambiente de 24-26°C, se tomaron 40 g de cada una de las partes acuosa (W) y orgánica (O) de la composición anterior, se mezclaron homogéneamente y se midió la temperatura a distintos tiempos desde el mezclado. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1:

Test de autocalentamiento

tiempo / min	temperatura °C
0	44
0.66	43
1.66	42
3	41
5	38.5
10	37
15	36
30	33

Ejemplo 2:

Composición autocalentadora descongestionante de las vías respiratorias

Parte acuosa (W): En 100 ml de agua destilada se disuelven 15 g de poliacrilato de glicerina y 0.60 g de etanol 96°, agitando hasta formar un gel transparente.

Parte orgánica (O): En 70 g de polietilenglicol 600 se disuelven 2.5 g de mentol, 1.20 g de eucaliptol, 0.25 g de timol y 0.45 g de guayacol. A la disolución formada se le añaden 25.6 g de poliacrilato de glicerina y se agita hasta formar un gel transparente.

Ejemplo 3:

Dosificación, envasado y aplicación de las composiciones autocalentadoras

En un sobre pegado por el centro como el mostrado en la Figura 1, se colocaron 5 g de parte acuosa y 5 g de parte orgánica de las composiciones de los ejemplos 1 y 2, en los respectivos compartimentos estancos. Tras doblar el sobre por la línea de pegado (a), se cortó el sobre por la línea de corte (b), se presionó por la parte inferior para verter las dos partes simultáneamente sobre la piel, se frotó suavemente con la mano y se produjo un agradable calor, absorbiéndose los geles rápidamente.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones portadoras líquidas o semisólidas (tales como pomadas, geles, cremas o pastas) para la administración tópica de principios activos terapéuticos en humanos o animales, caracterizadas porque generan calor en el momento de su aplicación, mediante la mezcla íntima "in situ" de cantidades comparables de dos partes constituyentes, una acuosa y otra orgánica, líquidas o semisólidas, previamente separadas; estando dicha parte acuosa constituida mayoritariamente por agua, por ejemplo en forma de gel acuoso; estando dicha parte orgánica constituida mayoritariamente por productos orgánicos, que, siendo líquidos o semisólidos de por sí o estando en forma espesada o de gel, y siendo farmacéuticamente aceptables para uso tópico, sean total o substancialmente miscibles con agua y den una reacción de mezclado exotérmica; estando los principios activos farmacéuticos suspendidos o disueltos en una de las dos partes o en ambas; y pudiendo contener las mencionadas partes otros componentes minoritarios no-terapéuticos, tales como espesantes, estabilizantes, antioxidantes, perfumes, etc.

2. Composiciones según la reivindicación 1, caracterizadas porque los productos orgánicos que mayoritariamente constituyen la parte orgánica son dimetilsulfóxido, dietilenglicol o polietilenglicol.

3. Composiciones según la reivindicación 2, caracterizadas porque el producto orgánico que mayoritariamente constituye la parte orgánica es dimetilsulfóxido.

4. Composiciones según la reivindicación 2, caracterizadas porque el producto orgánico que mayoritariamente constituye la parte orgánica es dietilenglicol.

5. Composiciones según la reivindicación 2, caracterizadas porque el producto orgánico que mayoritariamente constituye la parte orgánica es polietilenglicol.

6. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizadas porque una o ambas partes contienen hasta un 5% de carbopol como agente espesante o gelificante.

7. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizadas porque una o ambas partes contienen hasta un 5% de polivinilpirrolidona como agente espesante o gelificante.

8. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizadas porque la parte acuosa contiene hasta un 10% de hidroxietilcelulosa como agente espesante o gelificante.

9. Composiciones según cualquiera de las rei-

vindicaciones 1-5, caracterizadas porque una o ambas partes contiene hasta un 30 % de poliacrilato de glicerina como agente espesante o gelificante.

10. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizadas porque la parte acuosa contiene la cantidad suficiente de una base, soluble en agua y farmacéuticamente aceptable, para conseguir un pH substancialmente neutro.

11. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizadas porque el principio activo farmacéutico es un agente antiinflamatorio no-esteroideo, como piroxicam, cinoxicam, tenoxicam o diclofenac; un anestésico local, como alcohol bencílico, lidocaína o benzocaína; un antibiótico, como ciprofloxacino o amoxicilina; un expectorante o antiséptico, como eucaliptol, timol, guayacol, mentol o alcanfor; un agente anticelulítico, como xantinas o extracto de centella; un agente antihistamínico, como prometazina.

12. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizadas porque el principio activo farmacéutico es piroxicam.

13. Composiciones según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-11 caracterizada porque los principios activos son eucaliptol, mentol, timol o guayacol, o mezcla de ellos.

14. Dispositivo bicompartimental (p.ej. del tipo sobre, spray o jeringa) para la aplicación tópica de una composición líquida o semisólida, caracterizado porque la composición aplicada es autocalentadora y portadora de principios activos terapéuticos, como se indica en la reivindicación 1.

15. Dispositivo bicompartimental según la reivindicación 14, caracterizado porque comprende un sobre impermeable en su interior, rellenable y cerrable, de tipo similar a los usados para dosificación individual de formulaciones líquidas o semisólidas en cosmética, pero con dos compartimentos estancos, uno para albergar la parte acuosa (W) y otro para albergar la parte orgánica (O), los cuales están separados por una zona pegada, la cual permite que, antes de la aplicación, el sobre se doble por una línea que lo atraviesa (a); permitiéndose entonces la apertura del sobre mediante un corte (con tijeras, con las manos mediante muescas o un precorte) a lo largo de una línea de corte, p.ej. (b) (b') o (b''), intersectante con la línea de doblado (a), obteniéndose con dicho corte dos aberturas juntas que permiten la salida simultánea de las dos partes de la composición autocalentadora, (W) y (O).

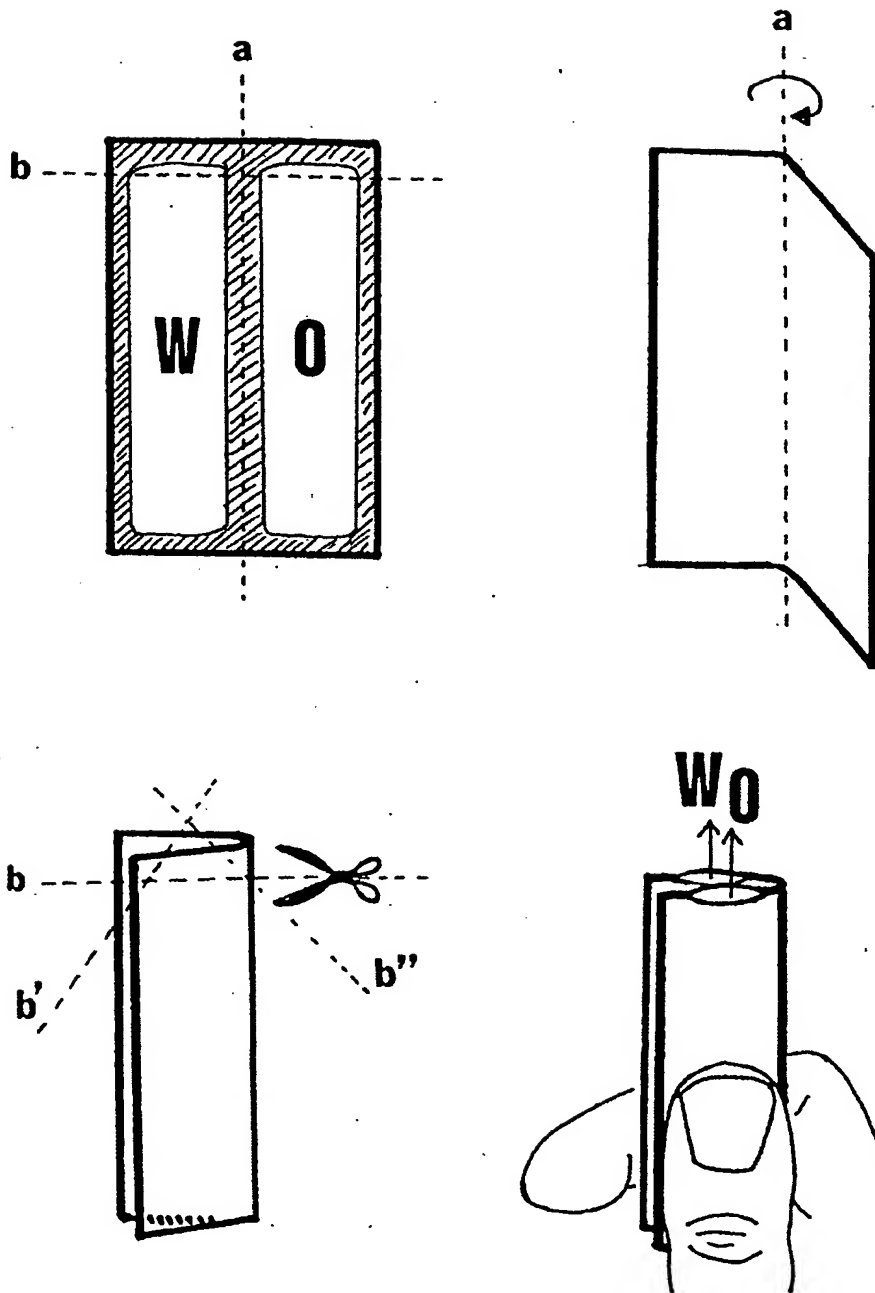


Fig. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

⑪ ES 2 074 030

⑫ N.º solicitud: 9400168

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 31.01.94

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: A61K 9/06, 9/107, 47/20, 47/10

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	GB-1042529-A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 14.09.66 * Páginas 1-4; ejemplos 9,11,12 *	1-3,5,6,13
Y		1,2,4-12,14
Y	ES-8500738-A (PFIZER CORPORATION) 01.11.84 * Páginas 1,6,7,11,12; ejemplos 2,3,8,9,10 *	1,2,4-12
Y	US-3723324-A (V.J. PIERCE) 27.03.73 * Columna 1 *	14
A	EP-0027730-A (JOHNSON COMPANY, LIMITED) 29.04.81	1,2,4,5
A	US-3250680-A (J. MENKART et al.) 10.05.66	1,2,5
A	US-3592936-A (A.D. MARCUS) 13.07.71	1-3,6
A	US-4781926-A (HYON et al.) 01.11.88 * Columna 3; ejemplos *	1-8
A	GB-1357000-A (BRITISH-AMERICAN TOBACCO CO. LTD.) 19.06.74 * Páginas 1-3 *	1,2,4,5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
24 01 95

Examinador
Acha Sukhwani

Página
1 / 1

[Translation from Spanish]

(19) SPANISH PATENT AND
TRADEMARK OFFICE
SPAIN

(11) Publication No.: **ES 2,074,030**

(21) Application No.: 9400168

(51) Int. Cl. ⁶: A 61K 9/06
A 61K 9/107
A61K 47/20
A61K 47/10

(12) PATENT OF INVENTION

B1

-
- (22) Filing date of application: January 31, 1994
- (43) Date application published: August 16, 1995
- Date of granting of patent: December 22, 1995
- (45) Date patent grant announced: February 1, 1996
- (45) Date patent document published: February 1, 1996
- (73) Owner: Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.
c/ Gallo, 30-36
08950 Esplugues de Llobregat,
Barcelona, Spain
- (72) Inventor(s): Manuel Roig Carreras and
Carlos Monserrat Vidal
- (74) Agent: Eduardo Maria Espiell Volart
-

(54) Title: **Self-heating vehicle compositions that can be used
in topical treatments**

(57) Summary:

Self-heating vehicle compositions that can be used in topical treatments

Liquid or semisolid vehicle compositions (such as ointments, gels, creams or pastes) which, when applied, generate heat by means of an intimate "in situ" mixing of similar amounts of two constituent parts, an aqueous part (W) consisting mainly of water, and another, organic part (O) consisting mainly of dimethyl sulfoxide, diethylene glycol or polyethylene glycol. As thickening or gelling agents, it contains carbopol, polyvinyl pyrrolidone or glycerol polyacrylate. For self-heating anti-inflammatory compositions, use is made of piroxicam. For self-heating compositions for decongestion of the respiratory passages, eucalyptol, menthol, thymol or guaiacol, or mixtures thereof, are used. For topical application of the compositions use, is made of an impermeable envelope having two tightly isolated compartments, which envelope is cut and allows the simultaneous exit of the two parts of the composition. These compositions have a use in therapy to promote the absorption of the active ingredient without producing the irritation characteristic of rubefacient substances that are sometimes used for this purpose.

NOTE: Examination may be carried out in accordance with Article 37.3.8, Patent Law.

Fig. 1

DESCRIPTION

Self-heating vehicle compositions that can be used in topical treatments

The present invention relates to liquid or semisolid vehicle compositions (such as ointments, gels, creams or pastes) of active pharmaceutical substances for topical application, as well as to a device for application of said compositions.

Prior Art

In the field of cosmetics designed for topical application, certain compositions have been proposed which are self-heating when applied to the body (self-heating compositions). There were basically two chemical mechanisms that have been proposed for generating heat by an "in situ" exothermic reaction between previously separated products.

In the first case, use is made of an oxidation-reduction reaction between two components of the composition, typically between hydrogen peroxide as oxidant and various thiols as reducing agents in patent DE 2,013,994 which relates to cosmetic sprays, and α -oxocarboxylic acids in patent DE 1,944,591 which relates to shaving creams.

In the second case, the heat is produced by an exothermic reaction between one of the components of the composition and the external water which is part of the cosmetic application in question. Thus, for example in patent JP 57064606 (Chem. Abs. 97:28.441 w) relating to hand lotions and shampoos, the heat is obtained by

reaction between the external water and alcohols (ethanol or isopropanol), the latter being the main components (more than 90% of the total composition) of the vehicle compositions of surface-active agents. In patent EP 27,730 relating to similar cosmetic compositions, the predominant components (50-90%) are other alcohols. In all these cases, topical application of the composition requires the use of external water, which is applied simultaneously or is provided by prior wetting.

It is well known that the application of heat increases the speed of absorption and diffusion of many therapeutically active substances that are used topically, thereby increasing the efficacy of these substances. However, none of the aforementioned self-heating compositions proposed in the cosmetic field is of general usefulness in the field of topical therapy. In the first case, this is so because the oxidation-reduction reaction may be intolerable for the patient or chemically incompatible with the active therapeutic ingredient, and, in the second case, because the use of external water is not generally acceptable in the application of a drug, for various possible reasons: lack of aseptic conditions, difficulty of dosage, uncontrolled losses of the drug, etc.

Hence, the task of increasing the effectiveness of topical application of active pharmaceutical substances by local administration of heat is a general problem in therapy. On the other hand, the difference between the temperature of the human body and that of the compositions usually employed in topical treatment causes an unpleasant sensation of cold when these products are applied, a fact which becomes especially problematic in children.

Explanation of the Invention

The present invention provides liquid or semisolid vehicle compositions (such as ointments, gels, creams or pastes) for topical administration of therapeutic active substances in humans or animals, characterized in that, when applied, they generate heat by means of an intimate "in situ" mixing of similar amounts of two previously separated liquid or semisolid component parts, namely an aqueous part (W) and another, organic part (O), said aqueous part consisting mainly of water, for example in the form of an aqueous gel, and the organic part consisting mainly of organic products which, being liquid or semisolid *per se* or present in thickened form or as a gel and being pharmaceutically acceptable for topical use, and being fully or substantially miscible with water and give an exothermic reaction upon mixing, and the principal pharmaceutical active substances are suspended or dissolved in one of the two parts or in both, and the aforementioned parts may contain minor amounts of nontherapeutic components such as thickeners, stabilizers, antioxidants, perfumes, etc.

The organic products that are most suitable for being the main components of the organic parts (O) are dimethyl sulfoxide, diethylene glycol or polyethylene glycol. Especially suitable as thickening or gelling agents are carbopol (up to 5% in one or both parts), polyvinylpyrrolidone (up to 5%), glycerol polyacrylate (up to 30%) and hydroxyethylcellulose (up to 10%).

It is of advantage if the aqueous part contains an amount of a water-soluble and pharmaceutically acceptable base that is sufficient to obtain a substantially neutral pH.

Suitable pharmaceutical active substance to be administered by means of the self-heating compositions of the invention include a nonsteroidal anti-inflammatory agent such as piroxicam, cinoxicam, tenoxicam or diclofenac; a local anesthetic such as benzyl alcohol, lidocaine or benzocaine; an antibiotic such as ciprofloxacin or amoxicillin; an expectorant or antiseptic agent such as eucalyptol, thymol, guaiacol, menthol or camphor; an anticellulitic agent such as xanthines or buttercup [*Ranunculus*] extract, and an antihistamine such as promethazine.

Particularly preferred for anti-inflammatory self-heating compositions is the active substance piroxicam. For self-heating decongestants of the respiratory passages, the following active substances are preferred: eucalyptol, menthol, thymol or guaiacol, or a mixture thereof.

For topical application of the liquid or semisolid self-heating compositions and vehicles of active therapeutic substances of the present invention, any type of known two-compartment devices can be used, such as envelopes, sprays or two-compartment syringes. However, in view of its ease of preparation, it is recommendable to use a device of the type shown in Fig. 1, a device which is also a subject of the present invention and which comprises an envelope that is impermeable in its interior, is refillable and closable, and is of the type used for the individual dosage of liquid or semisolid formulations in cosmetics, but having two tightly isolated compartments, one for containing the aqueous part (W) and the other for containing the organic part (O) which are separated by a sealed zone which makes it possible that before application, the envelope be folded along a line (a) which traverses it, allowing the opening of the

envelope by means of a cut (with scissors, by hand with the aid of grooves or a part cut) along a line of cutting, e.g., (b), (b') or (b'') intersecting the fold line (a), obtaining with said cut two adjacent openings which permit the simultaneous exit of the two parts of the self-heating composition, (W) and (O). It is advantageous if the dosages provide similar quantities of the two parts. An advantage of this device is that its preparation and filling easily adapt to existing machinery for packing cosmetic gels into envelopes that have been made impermeable.

The advantages of using the self-heating compositions of the present invention are due to the generation of heat, as a result of which temperatures of up to approximately 45°C are attained. Mention may also be made of the following advantages, among others:

- a) Promoting the absorption of the active substance due to local vasodilatation produced by the heat;
- b) Not causing the irritation characteristic of the rubefacient substances that are sometimes used for this purpose;
- c) Providing a pleasant sensation of heat, avoiding the thermal contrast with the skin temperature, which is especially important in the case of children.

The following examples show two particular types of composition which are found especially adequate.

Examples

Example 1

Self-heating anti-inflammatory composition

Aqueous part (W): 1.0 g of benzyl alcohol and 0.14 g of diisopropylamine are dissolved in 100 mL of distilled water. 0.20 g of carbopol is added and the mixture is stirred until a transparent gel is formed.

Organic part (O): 1.0 g of piroxicam and 1.8 g of carbopol are dissolved in 100 mL of dimethyl sulfoxide, and the mixture is stirred until a transparent gel is formed.

Self-heating test: At a room temperature of 24-26°C, 40 g of each of the aqueous part (W) and organic part (O) of the above composition are homogeneously mixed and the temperature is measured at specific intervals after mixing. The results are shown in Table 1.

TABLE 1	
<i>Self-Heating Test</i>	
<u>Time, minutes</u>	<u>Temperature, °C</u>
0	44
0.66	43
1.66	42
3	41
5	38.5
10	37
15	36
30	33

Example 2

Self-heating composition for decongestion of respiratory passages

Aqueous part (W): 15 g of glycerol polyacrylate and 0.60 g of 96% ethanol are dissolved in 100 mL of distilled water, and the mixture is stirred until a transparent gel is formed.

Organic part (O): 2.5 g of menthol, 1.20 g of eucalyptol, 0.25 g of thymol and 0.45 g of guaiacol are dissolved in 70 g of polyethylene glycol 600. To the resulting solution is added 25.6 g of glycerol polyacrylate and the mixture is stirred until a transparent gel is formed.

Example 3

Dosage, packing and application of the self-heating compositions

In an envelope sealed in its center as shown in Fig. 1 were placed 5 g of aqueous part and 5 g of organic part of the compositions of Example 1 and 2 in the respective tightly isolated compartments. After folding the envelope along the seal line (a), the envelope was cut along line (b), the lower part was pressed in order to pour the two parts simultaneously on the skin, the skin was gently rubbed by hand and a pleasant heat sensation was produced, the gels being rapidly absorbed.

CLAIMS

1. Liquid or semisolid vehicle compositions (such as ointments, gels, creams or pastes) for topical administration of therapeutic active substances in humans or animals, **characterized** in that when applied, they generate heat by means of an intimate "in situ" mixing of similar amounts of two previously separated liquid or semisolid component parts, one of them an aqueous part and the other an organic part, said aqueous part consisting mainly of water, for example in the form of aqueous gel; and said organic part consisting mainly of organic products which, being liquid or semisolid *per se* or present in thickened form or as a gel and being pharmaceutically acceptable for topical use, are fully or substantially miscible with water and give an exothermic reaction upon mixing, the principal pharmaceutical active substances being suspended or dissolved in one of the two parts or in both; and the aforementioned parts possibly containing lesser amounts of nontherapeutic components such as thickeners, stabilizers, antioxidants, perfumes, etc.

2. Compositions according to Claim 1, **characterized** in that the organic products which constitute the main portion of the organic part are dimethyl sulfoxide, diethylene glycol or polyethylene glycol.

3. Compositions according to Claim 2, **characterized** in that the organic product which constitutes the main portion of the organic part is dimethyl sulfoxide.

4. Compositions according to Claim 2, **characterized** in that the organic product which constitutes the main portion of the organic part is diethylene glycol.

5. Compositions according to Claim 2, **characterized** in that the organic product which constitutes the main portion of the organic part is polyethylene glycol.
6. Compositions according to any of Claims 1 through 5, **characterized** in that one or both parts contain up to 5% carbopol as thickening or gelling agent.
7. Compositions according to any of Claims 1 through 5, **characterized** in that one or both parts contain up to 5% polyvinylpyrrolidone as thickening or gelling agent.
8. Compositions according to any of Claims 1 through 5, **characterized** in that the aqueous part contains up to 10% hydroxyethylcellulose as thickening or gelling agent.
9. Compositions according to any of Claims 1 through 5, **characterized** in that one or both parts contain up to 30% glycerol polyacrylate as thickening or gelling agent.
10. Compositions according to any of the preceding claims, **characterized** in that the aqueous part contains an amount of a water-soluble and pharmaceutically acceptable base that is sufficient to obtain a substantially neutral pH.
11. Compositions according to any of the preceding claims, **characterized** in that the pharmaceutical active substance is a nonsteroidal anti-inflammatory agent such as piroxicam, cinoxicam, tenoxicam or diclofenac; a local anesthetic such as benzyl alcohol, lidocaine or benzocaine; an antibiotic such as ciprofloxacin or amoxicillin; an expectorant or antiseptic agent, such as eucalyptol, thymol, guaiacol,

menthol or camphor; an anticellulitic agent such as xanthines or buttercup [Ranunculus] extract; or an antihistamine such as promethazine.

12. Compositions according to any of the preceding claims, **characterized** in that the pharmaceutical active substance is piroxicam.

13. Compositions according to any of the preceding claims 1 through 11, **characterized** in that the pharmaceutical active substances are eucalyptol, menthol, thymol or guaiacol, or a mixture thereof.

14. Two-compartment device (e.g., of the envelope, spray or syringe type) for topical application of a liquid or semisolid compositions, **characterized** in that the composition applied in self-heating and is a vehicle for therapeutic active substances, as indicated in Claim 1.

15. Two-compartment device according to Claim 14, **characterized** in that it comprises an envelope that is impermeable in its interior, is refillable and closable, and is of the type used for the individual dosage of liquid or semisolid formulations in cosmetics, but having two tightly isolated compartments, one for containing the aqueous part (W) and the other for containing the organic part (O), which are separated by a sealed zone which makes it possible that before application, the envelope be folded along a line (a) which traverses it; allowing the opening of the envelope by means of a cut (with scissors, by hand with the aid of grooves or a part cut) along a line of cutting, e.g., (b), (b') or (b'') intersecting the fold line (a), obtaining with said cut two adjacent openings which permit the simultaneous exit of the two parts of the self-heating composition, (W) and (O).

**SPANISH PATENT AND
TRADEMARK OFFICE
SPAIN**

(11) ES 2,074,030
(21) Application No.: 9400168
(22) Filing date of the application: January 31, 1994
(32) Priority date:

REPORT OF PRIOR ART

(51) Int. Cl. ⁶: A61K 9/06, 9/107, 47/20, 47/10

RELEVANT DOCUMENTS

Category	Documents cited	Claims involved
X	GB 1,042,529-A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) Sept. 14, 1966 * Pages 1-4, Examples 9, 11, 12 *	1-3, 5, 6, 13
Y		1, 2, 4-12, 14
Y	ES 8500738-A (PFIZER CORPORATION) Nov. 1, 1984 * Pages 1, 6, 7, 11, 12; Examples 2, 3, 8, 9, 10 *	1, 2, 4-12
Y	US 3,723,324-A (V.J. PIERCE) March 27, 1973 * Column 1 *	14
A	EP 0,027,730-A (JOHNSON COMPANY, LIMITED) Apr. 29, 1981	1, 2, 4, 5
A	US 3,250,680-A (J. MENKART et al.) May 10, 1966	1, 2, 5
A	US 3,592,936-A (A.D. MARCUS) July 13, 1971	1-3, 6
A	US 4,781,926-A (HYON et al.) Nov. 1, 1988 * Column 3, Examples *	1-8
A	GB 1,357,000-A (BRITISH-AMERICAN TOBACCO CO. LTD) June 19, 1974 * Pages 1-3 *	1, 2, 4, 5

Category of documents cited

X	Of particular relevance	O	Refers to unwritten disclosure
Y	Of particular relevance in combination with other/s of the same category	P	Published between the priority date and filing date of the application
A	Reflects the prior art	E	Prior document, but published after the filing date of the application

The present report was drawn up ☒ for all claims.

Date of report: January 24, 1995

Examiner: Asha Sukhwani

Page 1 of 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USP 1-2)